

Pharmacological study of histamine H3 receptor in microglia

著者	飯田 智光
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3709号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124106

氏 名	いいだ ともみつ 飯田 智光
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Pharmacological study of histamine H3 receptor in microglia (ミクログリアにおけるヒスタミン3型受容体についての薬理学的研究)
論文審査委員	主査 教授 谷内 一彦 教授 大和田 祐二 教授 菅原 明

論 文 内 容 要 旨

Histamine is a bioactive amine which initiates a multitude of physiological responses by binding to four G-protein coupled receptor (GPCR) subtypes as follows: histamine H1 receptor (H1R), H2R, H3R and H4R. Brain histamine plays important roles in mood regulation, cognition and sleep-awake cycles. Dysfunction of brain histaminergic system leads to various neurological disorders such as depression and Alzheimer's disease. Although it was previously thought that brain histamine mainly acted on neuronal cells, recent study showed the possible involvement of histamine in microglial functions. However, the effects of histamine on critical microglial functions such as chemotaxis, phagocytosis and cytokine secretion remain to be elucidated.

Initially, I examined gene expression levels of the histamine-related enzymes and receptors in primary mouse microglia. Microglia expressed histidine decarboxylase (Hdc), an enzyme for histamine synthesis, H2R and H3R. Lipopolysaccharide (LPS) stimulation dramatically increased the expression level of Hdc and histamine secretion. The activation of H3R, an inhibitory GPCR, decreased intracellular Ca^{2+} and cAMP concentration, whereas H2R was not involved in second messenger signals. Actually, H3R stimulation decreased microglial chemotaxis and phagocytosis. In addition, H3R activation suppressed LPS-induced cytokines production.

Next, I investigated the role of H3R in microglial functions in *ex vivo* and *in vivo*. On the contrary to *in vitro* results, H3R agonist administration increased LPS-induced cytokines production in *in vivo* microglia whereas H3R inverse agonist JNJ10181457 (JNJ) decreased the cytokines production. Various reports showed that the suppression of excess microglial activity could improve a variety of neurological disorders. Thus, I focused on the suppressive effect of JNJ on microglial functions. First, I injected ATP, which is a typical chemoattractant, into hippocampal slices to investigate the effect of JNJ on chemotaxis. ATP-induced microglial migration toward the injected site was suppressed by JNJ treatment. Next, I examined the effect of JNJ on microglial phagocytosis in *ex vivo* and *in vivo*. Microglial engulfment of dead neurons in hippocampal slice culture was inhibited in the presence of JNJ. The increase in zymosan particle uptake by activated microglia in mouse prefrontal cortex was prevented by JNJ administration. Finally, I investigated the role of microglial H3R in LPS-induced mouse model of depression. In this model, LPS abnormally activates microglia, which subsequently secrete inflammatory cytokines leading to depression-like behaviors. JNJ administration inhibited IL-1 β expression in microglia

(書式1 2)

coupled with the improvement of depression-like behaviors in tail suspension tests.

Taken together, my results demonstrate the critical roles of H3R as an important regulator in microglial functions, providing the novel insight into physiological roles of brain histamine.

審査結果の要旨

博士論文題目 Pharmacological study of histamine H3 receptor in microglia
（ミクログリアにおけるヒスタミン3型受容体についての薬理学的研究）

所属専攻・分野名 医科学専攻・機能薬理学分野

学籍番号 B4MD5007 氏名 飯田 智光

ヒスタミンは、1910年にDale博士らにより発見された生物活性アミンである。代表的なヒスタミンの生理機能として、末梢のアレルギー反応や胃酸分泌の調節が認知されているが、中枢では神経伝達物質としての役割を持つ。中枢ヒスタミン神経系の活動により、睡眠覚醒サイクルや情動行動といった様々な脳機能が調節されており、脳の恒常性維持に重要な役割を果たしている。近年、ヒスタミンは、神経細胞だけでなくグリア細胞の機能制御に関わることが分かってきた。しかし、グリア細胞とヒスタミンの関連について、特にミクログリアにおけるヒスタミンの役割については未だ不明な点が多い。ミクログリアは脳の免疫細胞と呼ばれ、脳の傷害に伴って損傷部位へ遊走し、死細胞を貪食するだけでなく、多種多様なサイトカインを産生し、炎症反応の惹起や収束に関わる。アルツハイマー病やうつ病といった様々な神経疾患では、異常に活性化したミクログリアが確認されている。そのため、ミクログリア機能調節因子の同定が神経疾患の治療につながると期待されている。ヒスタミンがミクログリア機能調節因子であるかについては、ヒスタミンがミクログリアの細胞内Ca²⁺濃度調節に関わる報告がされているのみで、その詳細は不明のままであった。

飯田智光君は、「ヒスタミンがミクログリア機能を制御し、生理機能や神経疾患の病態に影響を与えている」という可能性を考え、薬理学的手法を用い検討を行った。まず、彼は、初代培養マウスミクログリアにおいて、発現するヒスタミン受容体のサブタイプを同定し、その受容体を介したミクログリア機能制御について検討した。ミクログリアには、ヒスタミン3型受容体（histamine H3 receptor; H3R）が発現し、H3Rを介してミクログリアの主要機能である遊走能、貪食能、サイトカイン産生能が制御されることを明らかにした。また、H3Rを介した生体内ミクログリア機能調節についても検討したところ、H3R阻害剤であるJNJ10181457（JNJ）投与により、*in vivo* ミクログリアの上記主要機能が抑制されることを示した。さらに、うつ病モデルマウスを用いた検討では、JNJ投与により、ミクログリアにおいて、うつ病関連サイトカインであるIL-1 β の産生が抑制され、マウスのうつ様行動を改善させることを世界で先駆けて明らかにした。

彼の成果は、ヒスタミンがミクログリアの機能制御因子であることを示した点、さらに、ミクログリアが発現するH3Rがうつ病の治療標的となりうることを初めて証明した点で高く評価できる。よって、これらの成果は、中枢ヒスタミン神経系の全容解明の一翼を担うことが期待されるだけでなく、うつ病をはじめとする神経疾患の新規治療薬開発に関しても重要な意味を持つと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。